



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

تهیه و کاربرد نانوکاتالیزورهای لایه‌ای دوگانه Mg/Al در سنتز برخی مشتقات دی‌هیدروپیریدینی به عنوان مسدودکننده‌های کانال‌های کلسیمی

توسط:

مسعود دائمی باغبان

اساتید راهنما:

دکتر عبدالرضا حسن‌زاده

دکتر یعقوب پورشجاعی

دکتر مهدی رنجبر



**Kerman University of Medical Sciences
Faculty of Pharmacy**

Pharm. D Thesis

Title:

**Preparation and using of dual layer Mg/Al nanocatalysts for the
synthesis of some dihydropyridine derivatives as calcium channel
blockers**

By:

Masoud Daemi Baghban

Supervisors:

Dr. Abdolreza Hassanzadeh

Dr. Yaghoub Pourshojaei

Dr. Mehdi Ranjbar

اظهارنامه و حق انتشار

اینجانب محمود دائمی باغبان متعهد می‌شوم موارد مذکور در این پایان‌نامه حاصل فعالیت‌های پژوهشی خود بوده و مسئولیت صحت داده‌ها و اطلاعات گزارش شده در این پایان‌نامه را به عهده می‌گیرم. تمامی حقوق مادی و معنوی این پایان‌نامه متعلق به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان بوده و هرگونه استفاده تنها با کسب اجازه ممکن خواهد بود. استاد به مطالب و نتایج این پایان‌نامه درجه‌داری که به نحو مناسبی ارجاع داده شود، بلامانع است.

امضا دانشجو

تاریخ

۹۹،۸،۱

PharmD Thesis کرمان داروسازی

خلاصه

مقدمه: مسدودکننده‌های کانال‌های کلسیمی در سه دسته قرار می‌گیرند: دی‌هیدروپیریدین‌ها، بنزودیازپین‌ها و فنیل آلکیل آمین‌ها. ۱،۴-دی‌هیدروپیریدین‌ها توجه محققین را به دلیل حضورشان در ترکیبات دارویی و همچنین در ترکیبات بالقوه بیولوژیک به خود معطوف کرده‌اند. ۱،۴-دی‌هیدروپیریدین‌ها معمولاً به وسیله متد Hantzsch سنتز می‌شوند. در این پروژه مشتقات دی‌هیدروپیریدین با بازده و سرعت بالا سنتز شده و حلال‌های مضر حذف گردیدند. نانوکاتالیزور استفاده شده به سادگی جدا شده که سنتز این ترکیبات را بسیار ساده‌تر می‌کند.

روش‌ها: در ابتدا یک هیدروکسید لایه‌ای دوگانه از فلزات آلومینیوم و منیزیم ساخته شد. سپس از این نانوکاتالیزور در واکنش سنتز هانش استفاده شد. بدین صورت مشتقات دی‌هیدروپیریدینی متعدد در شرایط رفلاکس مختلف تهیه و محصولات با تبلور مجدد خالص سازی شدند. نقطه ذوب ترکیبات سنتز شده اندازه‌گیری شد و ساختار ترکیبات با روش‌های طیف‌سنجی شامل IR، ^{13}C NMR و ^1H NMR آنالیز شد.

نتایج: راندمان مطلوب محصولات در زمان ۱۲۰ دقیقه و دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد با ۰/۰۳ گرم از نانوکاتالیزور حاصل شد. با این روش، ترکیبات هدف با بازده خوب در محدوده ۷۸-۹۰٪ تهیه شدند.

ساختار ترکیبات جدید با استفاده از طیف‌های IR، ^{13}C NMR و ^1H NMR مورد تأیید قرار گرفت.

نتیجه‌گیری: مقایسه نانوکاتالیزور این کار با دیگر کاتالیزورهای مشابه در این زمینه نشان می‌دهد که نانوکاتالیزور به‌کاررفته در این کار ارزان، سازگار با محیط‌زیست و قابلیت بازیافت آسان و بهتری نسبت به کارهای مشابه دارد.

کلمات کلیدی: ۱،۴-دی‌هیدروپیریدین‌ها، سنتز هانش، نانوکاتالیزور.

Abstract

Introduction: Calcium channel blockers fall into three categories: dihydropyridines, benzodiazepines and phenylalkylamines. 1,4-Dihydropyridines have attracted the attention of researchers because of their presence in pharmaceutical compounds and in potentially biologically active compounds. 1,4-Dihydropyridines are usually synthesized by the Hantzsch method. In this project, dihydropyridine derivatives were synthesized with high efficiency and rate and harmful solvents were removed. The used nano-catalyst is easily separated which makes the synthesis of target compounds much easier.

Methods: At first, a dual layer hydroxide (LDH) was made of aluminum and magnesium metals. Then this nanocatalyst was used in the Hantzsch synthesis reaction. Thus, a number of dihydropyridine derivatives were prepared under different reflux conditions and the products purified by recrystallization. The melting point of the synthesized compounds was measured and their structures were analyzed using spectroscopic methods including IR, ^1H NMR and ^{13}C NMR.

Results: The optimal product yields were obtained in 120 minutes at 40°C with 0.03 g nanocatalyst. Thus, the target compounds were prepared with good efficiency in the range of 78-90%. The structures of all new compounds were confirmed using IR, ^1H NMR and ^{13}C NMR.

Conclusion: The comparison of the supplied nanocatalyst with other similar catalysts shows that the nanocatalyst used in this study is cheap, environmentally friendly and its recycling is easier and better than the other catalysts.

Keywords: 1,4-Dihydropyridines, Hantzsch Synthesis, Nanocatalyst.

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
خلاصه فارسی	I.....
Abstract	III.....
فهرست مطالب	IV.....
فهرست جدول‌ها	VII
فهرست شکل‌ها	VIII
فهرست طرح‌ها	۱۰.....

فصل اول: مقدمه

۱-۱- پیشگفتار و هدف	Error! Bookmark not defined.
۱-۲- نانوعلم	Error! Bookmark not defined.
۱-۲-۱- نانوفناوری	Error! Bookmark not defined.
۱-۲-۲- نانومواد	Error! Bookmark not defined.
۱-۳- نانوذرات	Error! Bookmark not defined.
۱-۳-۱- نانوذرات فلزی	Error! Bookmark not defined.
۱-۳-۲- نانوذرات اکسید فلزی	Error! Bookmark not defined.
۱-۳-۳- ابزارهای شناخت نانوذرات	Error! Bookmark not defined.
۱-۴- روش‌های جداسازی و بازیافت کاتالیزورها	Error! Bookmark not defined.
۱-۵- ویژگی‌های نانوکاتالیست (مزایا و معایب)	Error! Bookmark not defined.
۱-۶- هیدروکسیدهای لایه‌ای دوگانه	Error! Bookmark not defined.

۱-۶-۱- کاربردهای هیدروکسیدهای لایه‌ای دوگانه **Error! Bookmark not defined.**

۱-۶-۱-۱ کاربردهای کاتالستی **Error! Bookmark not defined.**

۱-۶-۱-۲ کاربردهای صنعتی و محیطی **Error! Bookmark not defined.**

۱-۶-۱-۳ کاربردهای پزشکی **Error! Bookmark not defined.**

۱-۷ کاربردهای دی‌هیدروپیریدین ها **Error! Bookmark not defined.**

۱-۸ ساختار کلی دی‌هیدروپیریدین ها **Error! Bookmark not defined.**

۱-۹ روش‌های مختلف برای سنتز دی‌هیدروپیریدین ها **Error! Bookmark not defined.**

فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها

۲-۱ مواد شیمیایی **Error! Bookmark not defined.**

۲-۲ دستگاه‌ها **Error! Bookmark not defined.**

۲-۳ روش‌ها **Error! Bookmark not defined.**

۲-۳-۱ روش سنتز نانوکاتالیزور ساختار لایه‌ای دوگانه منیزیم - آلومینیوم **Error!**

Bookmark not defined.

۲-۳-۲ روش سنتز و خالص‌سازی دی‌هیدروپیریدین ها **Error! Bookmark not defined.**

defined.

۲-۳-۳ روش کروماتوگرافی لایه نازک **Error! Bookmark not defined.**

۲-۳-۴ روش تهیه نمونه برای طیف‌سنجی FTIR **Error! Bookmark not defined.**

۲-۳-۵ روش تهیه نمونه برای طیف‌سنجی FT-NMR **Error! Bookmark not defined.**

۲-۳-۶ روش اندازه‌گیری نقطه ذوب **Error! Bookmark not defined.**

۲-۳-۷ روش آماده‌سازی نمونه برای تصویربرداری با میکروسکوپ الکترونی **Error!**

Bookmark not defined.

۸-۳-۲- روش آماده‌سازی نمونه برای آزمون پراش اشعه ایکس Error! Bookmark not

defined.

فصل سوم: نتایج

۱-۳-۳- شناسایی و بررسی نانوکاتالیزور Error! Bookmark not defined.

۱-۳-۳-۱- بررسی نتایج SEM نانوکاتالیزور Error! Bookmark not defined.

۲-۳-۱-۱- طیف FTIR نانوکاتالیزور Error! Bookmark not defined.

۳-۳-۱-۱- طیف پراش اشعه ایکس نانوکاتالیزور Error! Bookmark not defined.

۴-۳-۱-۱- بررسی بازیافت نانوکاتالیزور Error! Bookmark not defined.

۲-۳-۳- شرایط بهینه واکنش Error! Bookmark not defined.

۳-۳-۳- نتایج سنتز مشتقات دی‌هیدروپیریدینی Error! Bookmark not defined.

۴-۳-۳- شناسایی طیفی مشتقات سنتز شده Error! Bookmark not defined.

۱-۳-۴-۱- نتایج سنتز ترکیب شماره ۱ (محصول نهایی پارا-۴-کلروبنزیلوکسی بنزآلدهید)

Error! Bookmark not defined.

۲-۳-۴-۱- نتایج سنتز ترکیب شماره ۲ (محصول نهایی ۴-نیترобенزیآلدهید) Error! Bookmark

not defined.

۳-۳-۴-۱- نتایج سنتز ترکیب شماره ۳ (محصول نهایی ۴-کلروبنزیآلدهید) Error! Bookmark

not defined.

Error! ۴-۳-۴-۱- نتایج سنتز ترکیب شماره ۴ (محصول نهایی ۴-هیدروکسی بنزآلدهید)

Bookmark not defined.

۵-۳-۴-۱- نتایج سنتز ترکیب شماره ۵ (محصول نهایی ۴-فلوروبنزیآلدهید) Error! Bookmark

not defined.

۳-۴-۶- نتایج سنتز ترکیب شماره ۶ (محصول نهایی ۴-متیل بنزآلدهید) **Error! Bookmark**

not defined.

۳-۴-۷- نتایج سنتز ترکیب شماره ۷ (محصول نهایی ۳-نیترو بنزآلدهید) **Error! Bookmark**

not defined.

۳-۴-۸- نتایج سنتز ترکیب شماره ۸ (محصول نهایی اورتو-۳-کلرو بنزیلوکسی بنزآلدهید)

Error! Bookmark not defined.

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

۴-۱- تحلیل طیف FTIR نانوکاتالیزور **Error! Bookmark not defined.**

۴-۲- تفسیر کامل طیف FTIR محصول شماره ۱ (محصول نهایی پارا-۴-۲-کلرو بنزیلوکسی بنزآلدهید) **Error! Bookmark not defined.**

۴-۳- تفسیر کامل طیف های ^{13}C و ^1H محصول شماره ۸ (محصول نهایی اورتو-۳-۴-۳-۱-کلرو بنزیلوکسی بنزآلدهید) **Error! Bookmark not defined.**

۴-۳-۱- تفسیر کامل طیف ^{13}C **Error! Bookmark not defined.**

۴-۳-۲- تفسیر کامل طیف ^1H **Error! Bookmark not defined.**

۴-۴- نتیجه گیری **Error! Bookmark not defined.**

۴-۵- پیشنهادات **Error! Bookmark not defined.**

منابع

منابع ۱۱

فهرست جدول‌ها

صفحه	عنوان
ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.	جدول ۱-۱- مزایا و معایب نانوکاتالیست‌ها.....
ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.	جدول ۱-۲- مواد مورد استفاده
ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.	جدول ۲-۲- دستگاه‌های مورد استفاده.....
ERROR!	جدول ۳-۲- استخلاف‌های آلدهیدهای مورد استفاده و محصولات قابل انتظار
	BOOKMARK NOT DEFINED.
	جدول ۱-۳- شناسایی درصد عناصر نانوکاتالیز ساختار هیدروکسید لایه‌ای دوگانه منیزیم-
ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.	آلومینیوم.....
ERROR! BOOKMARK NOT	جدول ۲-۳- بهینه‌سازی مقدار کاتالیزور، نوع حلال، دما و زمان
	DEFINED.
ERROR! BOOKMARK NOT	جدول ۳-۳- ساختار، بازده و نقطه ذوب ترکیبات سنتز شده
	DEFINED.

فهرست شکل‌ها

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱- برخی از نانوذرات اکسید فلزی به عنوان نانوکاتالیست	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
شکل ۲-۱- فعالیت کاتالیست در اندازه‌های مختلف	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
شکل ۳-۱- ساختار کلی ۱،۴- دی‌هیدروپیریدین‌ها	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
شکل ۱-۳- تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی نانوکاتالیز ساختار هیدروکسید لایه‌ای دوگانه منیزیم- آلومینیوم ۵ آبه قبل از انجام فرآیند حرارتی	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
شکل ۲-۳- تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی نانوکاتالیز ساختار هیدروکسید لایه‌ای دوگانه منیزیم- آلومینیوم بعد از انجام فرآیند حرارتی	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED...
شکل ۳-۳- طیف FTIR نانوکاتالیز ساختار هیدروکسید لایه‌ای دوگانه منیزیم- آلومینیوم	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
شکل ۴-۳- طیف تفرق (پراش) اشعه ایکس نانوکاتالیز ساختار هیدروکسید لایه‌ای دوگانه منیزیم- آلومینیوم	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....
شکل ۵-۳- بازده واکنش نسبت به تعداد دفعات استفاده از کاتالیزور	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
شکل ۶-۳- FTIR ترکیب شماره ۱	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....
شکل ۷-۳- FTIR ترکیب شماره ۲	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....
شکل ۸-۳- FTIR ترکیب شماره ۳	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....
شکل ۹-۳- FTIR ترکیب شماره ۴	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....

شکل ۳-۱۰ - FTIR ترکیب شماره ۵ **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۱۱ - FTIR ترکیب شماره ۶ **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۱۲ - FTIR ترکیب شماره ۷ **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۱۳ - FTIR ترکیب شماره ۸ **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۱۴ - ^{13}C ترکیب شماره ۸ **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۱۵ - ^{13}C ترکیب شماره ۸ **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

فهرست طرح‌ها

عنوان	صفحه
طرح ۱-۱- روش کلی سنتز دی‌هیدروپیریدین‌ها به روش هانش	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
طرح ۲-۱- روش کلی سنتز هانش	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....
طرح ۳-۱- روش دیگری از سنتز هانش	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....
طرح ۴-۱- روشی دیگر از سنتز هانش	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....
طرح ۵-۱- روش‌های دیگری از سنتز هانش	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....
طرح ۱-۲- طرح کلی سنتز مشتقات طراحی شده	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

[1] Toal CB, Meredith PA, Elliott HL. Long-acting dihydropyridine calcium-channel blockers and sympathetic nervous system activity in hypertension: a literature review comparing amlodipine and nifedipine GITS. **Blood Press** 2012; 21:3-10.

[2] Ozer EK, Gunduz MG, El-Khouly A, Sara Y, Simsek R, Iskit AB, *et al.* Synthesis of fused 1,4-dihydropyridines as potential calcium channel blockers. **Turk J Biochem** 2018;43:578-86.

[3] Shan R, Velazquez C, Knaus E. Syntheses, calcium channel agonist-antagonist modulation activities, and nitric oxide release studies of nitrooxyalkyl 1, 4-dihydro-2,6-dimethyl-4-nitro-4-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl) pyridine-5-carboxylate racemates, enantiomers, and diastereomers. **J Med Chem** 2004; 47:254-61.

[4] Zamponi GW, Striessnig J, Koschak A, Dolphin AC. The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential. **Pharmacol Rev** 2015;67:821-70.

[5] Klusa VJ. Cerebrocrast F. Neuroprotectant, cognition enhancer. **Drug Future** 1995; 20:135-8.

[6] Bretzel RG, Bollen CC, Maeser E, Federlin KF. Nephroprotective effects of nitrendipine in hypertensive type I and type II diabetic patients. **Am J Kidney Dis** 1993; 21:653-66.

[7] Sunkel CE, Fau de Casa-Juana M, Santos L, Garcia AG, Artalejo CR, Villarroja M, *et al.* Synthesis of 3-[(2,3-dihydro-6,6,8-trioxo-1,4-dioxo-1,4-dihydro-2-yl) alkyl] 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate derivatives as calcium channel modulators. **J Med Chem** 1992; 35:2407-14.

[8] Vo D, Matowe WC, Ramesh M, Iqbal N, Wolowyk MW, Howlett SE, *et al.* Syntheses, calcium channel agonist-antagonist modulation activities, and voltage-clamp studies of isopropyl 1,4-dihydro-6,6-dimethyl-4-nitro-4-pyridinylpyridine-5-carboxylate racemates and enantiomers. **J Med Chem** 1995;38:2851-9.

[9] Palmer GC, Stagnitto ML, Ray RK, Knowles MA, Harvey R, Garske GE. Anticonvulsant properties of calcium channel blockers in mice: *N*-methyl-*D*,

L-aspartate-and bay K 8644-induced convulsions are potently blocked by the dihydropyridines. **Epilepsia** 1993;34:372-80.

[10] Van Zwieten PA. The pharmacological properties of lipophilic calcium antagonists. **Blood Press** 1998;7:5-9.

[11] Nayler WJ, Cardiology B. Calcium antagonists: past, present and future-a personal view. **Int J Clin Cardiol** 1999; 2:155-61.

[12] de OliveiraCardoso MV, de Siqueira LRP, da SilvaLívi EB, Bandeir Costaa L, Zaldini Hernandez M, Montenegro Rabello M, *et al.* 2-Pyridyl thiazoles as novel anti-trypanosoma cruzi agents: Structural design, synthesis and pharmacological evaluation. **Eur J Med Chem** 2014; 48-59.

[13] Gordeev MF, Patel DV, Gordon EM. Approaches to combinatorial synthesis of heterocycles: A solid-phase synthesis of 1, 4-dihydropyridines. **J Org Chem** 1996; ۶۱:۹۲۴-۸.

[14] Breitenbucher JG, Figliozi GJ. Solid-phase synthesis of 4-aryl-1, 4-dihydropyridines *via* the Hantzsch three component condensation. **Tetrahedron Lett** ۲۰۰۰ □ ۴۱:۴۳۱۱-۵.

[15] Anderson JR, Berkelhammer G. A study of the primary acid reaction on model compounds of reduced diphosphopyridine nucleotide^{1,2}. **J Am Chem Soc** 1958; ۸۰:۹۹۲-۹.

[16] Phillips AP, Hantzsch's pyridine synthesis. **J Am Chem Soc** 1949; 71:4003-7.

[17] Maquestiau A, Mayence A, Eynde J-JVJTl. Ultrasound-promoted aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines by clay-supported cupric nitrate. **Tetrahedron Lett.** ۱۹۹۱ □ ۳۲:۳۸۳۹-۴۰.

[۱۸] صلواتی نیاسری م، فرشته ز. نانوشیمی روش‌های ساخت، بررسی خواص و کاربردها. تهران:

انتشارات علم دانش ۱۳۸۸؛ ۴۲۱-۲۱۱.

[19] Bourgoyne AT, Millheim KK, Chenevert ME, Young FS. **Applied drilling engineering**. Texas: Society of Petroleum Engineers. 1986(Vol 2): 40-82.

[20] Abdolmohammadi S. Simple route to indeno[1,2-b]quinoline derivatives via a coupling reaction catalyzed by TiO₂ nanoparticles. **Chin Chem Let** 2013; 24:318-3۲۰.

[21] Clemence F, Martret OL, Delevallee F, Benzoni J, Jouanen A, Jouquey S, Mouren M, Deraedt R. 4-Hydroxy-3-quinolinecarboxamides with antiarthritic and analgesic activities. **J Med Chem** 1988; ۳۱:۱۴۵۳-۱۴۶۲

[22] Noda H, Kim HJ. Optical properties and dependence of optical transmittance on the particle sizes of nano-structured translucent γ -Al₂O₃ ceramics. **J Ceram Soc Jpn** ۲۰۰۲ □ ۱۱۰:۷۶۱-۵.

[23] Lee JS, Im SS, Lee CW, Yu JH, Choa YH, Oh ST. Hollow nanoparticles of β -iron oxide synthesized by chemical vapor condensation. **J Nanopart Res** 2004; 6: 627-3۱.

[۲۴] هارالد ک. شناسایی مواد به کمک اشعه ایکس. تهران: دانشگاه علم و صنعت ایران. ۱۳۷۰: ۱۱۰-۱۲۳.

[۲۵] خرازی ی، غفور ا. ابزار شناسایی ساختار مواد. تهران: مرکز انتشارات دانشگاه علم و صنعت ایران. ۱۳۸۰: ۵۸-۲۰.

[26] Sasson Y, Al Quntar AE, Zoran A. Chem Commun. **J Chem Soc** 1998; 73-90.

[27] Somorjai GA, Frei H, Park JY. Advancing the frontiers in nanocatalysis, biointerfaces, and renewable energy conversion by innovations of surface techniques. **J Am Chem Soc** 2009; 131:16589-605.

[28] Kirk GS, Janko R, Mark W, Hainsworth JB, Richardson NJ. **The Iliad: A commentary**. USA: Cambridge University Press 1985; 5:17-20.

[29] Rostamnia S. EtOAc-dispersed magnetic nanoparticles (DMNPs) of γ -Fe₂O₃ in the single-pot domino preparation of 5-oxo-2-thioxo-3-thiophenecarboxylate derivatives. **Comptes Rendus Chim** 2013; 16: 1042-1046.

[30] Gawande MB, Branco PS, Varma RSJCSR. Nano-magnetite (Fe₃O₄) as a support for recyclable catalysts in the development of sustainable methodologies. **Chem Soc Rev** 2013; 42:3371-93.

[31] Seron A, Delorme FJJoP, Solids Co. Synthesis of layered double hydroxides (LDHs) with varying pH: a valuable contribution to the study of Mg/Al LDH formation mechanism. **J Phys Chem Solids** 2008; 69:1088-90.

- [۳۲] صلواتی نیاسری م، طاهر م، مصطفوی ع، افضلی د، رنجبر م. روش‌های تهیه و کاربرد هیدروکسیدهای لایه‌ای دوگانه (LDH) در نانومواد. **ماهنامه نانو فناوری** ۱۳۹۲؛ ۲: ۳-۱.
- [33] Taoa Q, Zhanga Y, Zhanga X. Solid state chemistry. **Int J Heat Mass Transfer** ۲۰۰۶؛ ۱۷۹:۷۰۸.
- [34] Stout DM, Meyers A. Recent advances in the chemistry of dihydropyridines. **Chem Rev** 1982; 82:223-43.
- [35] Boecker RH, Guengerich FP. Oxidation of 4-aryl-and 4-alkyl-substituted 2,۶-dimethyl-3,5-bis(alkoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridines by human liver microsomes and immunochemical evidence for the involvement of a form of cytochrome P-4۵۰. **J Med Chem** 1986; 29:1596-603.
- [36] Rueping M, Antonchick AP, Theissmann T. A highly enantioselective Brønsted acid catalyzed cascade reaction: organocatalytic transfer hydrogenation of quinolines and their application in the synthesis of alkaloids. **Angew Chem Int Ed Engl** 2006; ۴۵:۳۶۸۳-۶.
- [37] Lavilla R, Bernabeu MC, Carranco I, Díaz JL. Dihydropyridine-based multicomponent reactions. Efficient entry into new tetrahydroquinoline systems through Lewis acid-catalyzed formal [4+ 2] cycloadditions. **Org Lett** 2003; 5:717-20.
- [38] Hawaiz FE. Solvent-free synthesis and spectroscopic identification of some chalcones and imines derived from *p*-amino acetophenone. **Tikrit J** 2010; 1۵:۷۸-۸۶.
- [39] Guengerich FP, Martin M, Beaune P, Kremers P, Wolff T, Waxman D. Characterization of rat and human liver microsomal cytochrome P-۴۵۰ involved in nifedipine oxidation, a prototype for genetic polymorphism in oxidative drug metabolism. **J Biol Chem** 1986; 261:5051-60.
- [40] Malachias M, Paulo César Veiga Jardim P, Almeida F, Lima Júnior E, Feitosa GS. γ -aminobutyric acid (GABA) and its derivatives: pharmacological treatment. **Arg Bras Cardiol** 2016; 107:35-43.

- [41] Morel N, Buryi V, Feron O, Gomez JP, Christen MO, Godfraind T. The action of calcium channel blockers on recombinant L-type calcium channel $\alpha 1$ -subunits. **Br J Pharmacol** 1998;125:1005-12.
- [42] De Maio A, Rivera I, Cauvi DM, Arispe N. The antihypertensive calcium channel blocker nitrendipine displays a cytotoxic effect on neuroblastoma cells, which is independent of binding to L-type voltage-gated calcium channels. **Biophys J** 2018; ۱۱۴:۶۳۹.
- [43] Angelini M, Pezhouman A, Chang MG, Savalli N, Calmettes G, Pantazis A, *et al.* L-type calcium channel gating modifiers as a new class of antiarrhythmic drugs. **Biophys J** 2018;114:623.
- [44] Khamsekaew J, Kumfu S, Palee S, Wongjaikam S, Srichairatanakool S, Fucharoen S, *et al.* Effects of the iron chelator deferiprone and the T-type calcium channel blocker efonidipine on cardiac function and Ca^{2+} regulation in iron-overloaded thalassemic mice. **Cell Calcium** 2018;72:18-25.
- [45] Fleckenstein A. **Calcium antagonism in heart and smooth muscle: experimental facts and therapeutic prospects**. USA: Wiley 1983; 7:214-218.
- [46] Bryan J. Nifedipine: from the treatment of angina to the treatment of hypertension. **Int Curr Pharm J** 2019; 111-13.
- [47] Shawkat E, Mistry H, Chmiel C, Webster L, Chappell L, Johnstone E, *et al.* The effect of labetalol and nifedipine MR on blood pressure in women with chronic hypertension in pregnancy. **Pregnancy Hypertens** 2018;11:92-8.
- [48] Biała G. Effects of calcium channel ligands on anaesthetic properties of ethanol in mice. **Pol J Pharmacol** 1999;51:125-30.
- [49] Quindry JC, Franklin B. Cardioprotective exercise and pharmacologic interventions as complementary antidotes to cardiovascular disease. **Exerc Sport Sci Rev** 2018; 46-50.
- [50] Cao X, Nakamura Y, Wada T, Izumi-Nakaseko H, Ando K, Zhu B, *et al.* Comparison of anti-anginal effect of cilnidipine with those of nicardipine and nifedipine in the vasopressin-induced angina model of rats. **Heart Vessels** 2016; 31:2045-52.
- [51] Guazzi MD, Cipolla C, Della Bella P, Fabbiochi F, Montorsi P, Sganzerla P. Disparate unloading efficacy of the calcium channel blockers, verapamil and nifedipine, on the failing hypertensive left ventricle. **Am Heart J** 1984;108:116-23.

- [52] Matsushima S, Matsumoto J, Kinugawa S, Tsutsui H, Sadoshima J. Nifedipine negatively regulates Nox4 and Inhibits HDAC4 oxidation in phenylephrine-Induced cardiac hypertrophy. **J Card Fail** 2016; 22:S207.
- [53] Goldstein JA, Bastarache LA, Denny JC, Roden DM, Pulley JM, Aronoff DM. Calcium channel blockers as drug repurposing candidates for gestational diabetes: Mining large scale genomic and electronic health records data to repurpose medications **pharmacol Res** 2018;130:44-51.
- [54] Grivell RM, Rajtcdosr E. Nifedipine for primary dysmenorrhoea. **Cochrane Database Syst Rev** 2017; 12: 10.
- [55] Stones W. Nifedipine for tocolysis. **Lancet Glob Health** 2016; 4:e24.
- [56] Hangarga U, Rita D, Harshitha K. Comparative study of labetalol and nifedipine in management of hypertensive disorders in pregnancy. **Int J Gynecol Obstet** 2016; 7:194-7.
- [57] Anwar A, Hameed A, Perveen S, Uroos M, Choudhary MI, Basha FZ. \,1- α -picrylhydrazyl radical scavenging activity of novel dihydropyridine derivatives. **Eur J Chem** 2014; 5:189-91.
- [58] Dharma Rao BD, Bhandary S, Chopra D, Venugopala KN, Gleiser RM, Kasumbwe K, *et al.* Synthesis and characterization of a novel series of \,1- α -picrylhydrazyl radical scavenging activity of novel dihydropyridine derivatives. **Chem Biol Drug Des** 2017;90:397-405.
- [59] Gadotti VM, Bladen C, Zhang FX, Chen L, Gündüz MG, Şimşek R, *et al.* Analgesic effect of a broad-spectrum dihydropyridine inhibitor of voltage-gated calcium channels. **Pflug Arch Eur J Phy** 2015;467:2485-93.
- [60] Gözde Gündüz M, Ragno G, Şimşek R, De Luca M, Şafak C, Grande F, *et al.* Synthesis and photodegradation studies of analogues of muscle relaxant \,1- α -picrylhydrazyl radical scavenging activity of novel dihydropyridine derivatives. **Acta Pharm** 2017; 67:341-55.
- [61] Velena A, Zarkovic N, Gall Troselj K, Bisenieks E, Krauze A, Poikans J, *et al.* \,1- α -dihydropyridine derivatives: dihydronicotinamide analogues-model compounds targeting oxidative stress. **Oxid Med Cell Longev** 2016; 110-112.

- [62] Smith DA, Beaumont K, Maurer TS. Relevance of half-life in drug design: miniperspective. **J Med Chem** 2017; 61:4273-82.
- [63] Ter Laak MA, Roos C, Touw DJ, van Hattum P, Kwee A, Lotgering FK, *et al.* Pharmacokinetics of nifedipine slow-release during sustained tocolysis. **Int J Clin Pharmacol Ther** 2015;53:84-91.
- [64] Anand A, Gopalakrishnan S, Karthikeyan R, Mishra D, Mohapatra S, Dentistry C. Immunohistochemical analysis of the role connective tissue growth factor in drug-induced gingival overgrowth in response to phenytoin, cyclosporine, and nifedipine. **J Int Soc Prev Community Dent** 2018;8:12.
- [65] Aggarwal A, Bagga R, Girish B, Kalra J, Kumar P, Gynaecology. Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in established preterm labour on pregnancy prolongation and neonatal outcome. **J Obstet Gynaecol Res** 2018;38:177-84.
- [66] Chinh NT, Trang NTT, Mai TT, Thanh DTM, Trung TH, *et al.* Polylactic acid/chitosan nanoparticles loading nifedipine: characterization findings and *in vivo* investigation in animal. **J Nanosci Nanotechno** 2018;18:2294-303.
- [67] Armstrong DR, Harris CM, Kennedy AR, Liggat JJ, McLellan R, *et al.* Developing lithium chemistry of 1,2-dihydropyridines: from kinetic intermediates to isolable characterized compounds. **Chem Eur** 2015;21:14410-20.
- [68] Drapak I, Perekhoda L, Tsapko T, Berezniakova N, Tsapko Y. Cardiovascular calcium channel blockers: historical overview, development and new approaches in design. **J Heterocycl Chem** 2017;54:2117-28.
- [69] Baluja S, Talaviya R. Experimental determination of solubility of dihydropyridine derivatives in organic solvents at different temperatures: Interactions and thermodynamic parameters relating to the solvation process. **J Mol Liq** 2016; 223:436-47.

[۷۰] توکلی حسینی ن، داودنیا ا، خاشی م. شیمی هتروکسیل و کاتالیزورها. مشهد: سخن گستر،

معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه آزاد اسلامی مشهد ۱۳۹۴؛ ص ۱۲۰-۱۱۵.

- [71] Louis D. Quin, John A. Tyrell. **Fundamentals of heterocyclic chemistry: importance in nature and in the synthesis of pharmaceuticals**. Wilmington: John Wiley & Sons; 2010: 250-275.

[72] Debache A, Ghalem W, Boulcina R, Belfaitah A, Rhouati S, Carboni B. An efficient one-step synthesis of 1,4-dihydropyridines *via* a triphenylphosphine-catalyzed three-component hantzsch reaction under mild conditions. **Tetrahedron Lett** 2009; 50:5248-50.

[73] Mirzaei H, Davoodnia A. Microwave assisted sol-gel synthesis of MgO nanoparticles and their catalytic activity in the synthesis of hantzsch ۱,۴-دی‌هیدروپیریدین‌ها. **مطالعات نوین در شیمی** ۲۰۱۲؛ ۳۳:۱۵۰۲-۷.

[74] Heydari A, Khaksar S, Tajbakhsh M, Bijanzadeh H. One-step, synthesis of hantzsch esters and polyhydroquinoline derivatives in fluoro alcohols. **J Fluor Chem** ۲۰۰۹؛ ۱۳۰-۶۰۹.

[75] Priede E, Zicmanis A. One-pot three-component Synthesis of Hantzsch ۱,۴-دی‌هیدروپیریدین‌ها از طریق واکنش سه‌ماده‌ای. **مطالعات نوین در شیمی** ۲۰۱۵؛ ۳۶:۱۰۹۵-۱۰۹. **Acta** 2015; 98:1095-103.



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی

بایان نامه آقای مسعود دائمی باغبان دانشجوی داروسازی ورودی ۹۲ به شماره: ۱۲۱۶

تحت عنوان:

تاثیر و کاربرد نانوکاتالیزورهای لایه ای Mg / Al در سنتز برنی مشتات دی میدرو پیدرینی بعنوان سده کننده های کاتالیزمی

استاد (اساتید) راهنما:

دکتر عبدالرضا حسن زاده

دکتر یعقوب پورشجاعی

دکتر مهدی رنجبر

هیئت محترم داوران:

۳- دکتر زینت گردی

۲- دکتر احسان فقیه میرزایی

۱- دکتر عالیہ عامری

در تاریخ ۹۹/۰۷/۲۲ مورد ارزیابی قرار گرفت و بنا نمره (با عدد) ۱۸٫۹۵
(با حروف) هجده و نهمین صد و بیست و یک به تصویب رسید.

دکتر مصطفی پورنامداری
رئیس اداره پایان نامه

محمد رضا نخعی
کارشناس اداره پایان نامه

دکتر باقر امیرحیدری
رئیس دانشکده

دکتر میترا مهربانی
معاون پژوهشی دانشکده